

BÖLÜM 19

Kalsitonin Gen İlişkili Peptid Antagonizmasının Migren Tedavisinde Yeri

Gözde ÇELİK¹
Doğa VURALLI²
Hayrunnisa BOLAY³

GİRİŞ

Kalsitonin Gen İlişkili Peptid (CGRP): Periferik ve merkezi sinir sisteminde yaygın bulunan, pek çok fizyolojik işlevi olan, güçlü vazodilatör bir nöro-peptiddir. CGRP, dorsal kök ganglionu ve trigeminal gangliondaki duyuşal nöronlarda bulunmaktadır, miyelinsiz C lifleri ve Ad lifleri ile ilişkilidir. Nadiren birinci sıra nöronların akson terminalinde yer alabilir. Aktivasyonla antidromik salınımı, dura materde nörojenik inflamasyona yol açar. CGRP'nin vazodilatör aktivitesi; adventisya tabakasından düz kas tabakasına dek dağılımı ve perivasküler inervasyon ile ilişkilidir. CGRP'nin perivasküler nöronlarda bulunması tüm damar yataklarında ortak bulgudur, arteriyel damarlarda yoğun olarak saptanmaktadır ve plazma CGRP düzeyinin temel kaynağını oluşturmaktadır. Migren atağında sistemik dolaşım da yüksek bulunmuştur ve CGRP infüzyonunun migren başağrısını tetiklediği gösterilmiştir.

Nöron dışında tiroid, endotel, adiposit, aktive B lenfosit, mast hücresi, makrofaj ve keratosit gibi hücrelerde de saptanmıştır. Ağrı ve migrendeki kritik rolüne ek olarak, CGRP; gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, bağışıklık sistemi, böbrekler, tiroid ve deride; kan akımını artırma, inflamasyon ve yara iyileşmesi gibi pek çok fizyolojik işleve aracı olmaktadır. Sindirim sistemindeki CGRP, primer olarak perivasküler sonlanan kapsaisin duyarlı afferent liflerden gelir (a-CGRP), sekonder olarak miyenterik ve submukozal pleksuslardan köken alır (b-CGRP). Sistemik CGRP'nin normal kişide önemli bir rolü olmadığı düşünülür, ancak deneysel çalışmalar CGRP'nin kalp damar hastalıklarını geciktirici veya bu hastalıklara karşı koruyucu etkisi olabileceğini göstermektedir. Hipertrofi, inflamasyon, enfeksiyon, cilt hastalıkları ve alerjik tepkimelere karşı koruyucu olabilir.

¹ Uzm. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Algoloji BD

² Öğr. Gör. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Algoloji BD,

³ Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Algoloji BD



KAYNAKLAR

1. Russell F A, King R., Smillie, S. J., Kodji, X., & Brain, S. D. (2014). Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiological reviews*, 94(4), 1099-1142.
2. Edvinsson, L. (2018). The CGRP pathway in migraine as a viable target for therapies. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 58, 33-47.
3. Edvinsson, L. (2018). The CGRP pathway in migraine as a viable target for therapies. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 58, 33-47.
4. Holland, P. R., & Goadsby, P. J. (2018). Targeted CGRP small molecule antagonists for acute migraine therapy. *Neurotherapeutics*, 15(2), 304-312.
5. Rubio-Beltrán, E., Labastida-Ramírez, A., Villalón, C. M., & MaassenVanDenBrink, A. (2018). Is selective 5-HT_{1F} receptor agonism an entity apart from that of the triptans in antimigraine therapy?. *Pharmacology & therapeutics*, 186, 88-97.
6. Yuan, H., Lauritsen, C. G., Kaiser, E. A., & Silberstein, S. D. (2017). CGRP monoclonal antibodies for migraine: rationale and progress. *BioDrugs*, 31(6), 487-501.
7. Maasumi, K., Michael, R. L., & Rapoport, A. M. (2018). CGRP and migraine: the role of blocking calcitonin gene-related peptide ligand and receptor in the management of migraine. *Drugs*, 78(9), 913-928.
8. Goadsby, P. J., Reuter, U., Hallström, Y., Broessner, G., Bonner, J. H., Zhang, F., ... & Lenz, R. A. (2017). A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *New England Journal of Medicine*, 377(22), 2123-2132.
9. Silberstein, S. D., Dodick, D. W., Bigal, M. E., Yeung, P. P., Goadsby, P. J., Blankenbiller, T., ... & Aycardi, E. (2017). Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *New England Journal of Medicine*, 377(22), 2113-2122.
10. Noruzzadeh, R., Modabbernia, A., Aghamollai, V., Ghaffarpour, M., Harirchian, M. H., Salahi, S., ... & Tafakhori, A. (2016). Memantine for prophylactic treatment of migraine without aura: A randomized double-blind placebo-controlled study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 56(1), 95-103.
11. Assarzagdegan, F., & Sistanizad, M. (2017). Tolerability and efficacy of memantine as add on therapy in patients with migraine. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 16(2), 791.
12. Edvinsson, L., Tajti, J., Szalárdy, L., & Vécsei, L. (2018). PACAP and its role in primary headaches. *The journal of headache and pain*, 19(1), 1-7.
13. Ailani, J., Lipton, R. B., Goadsby, P. J., Guo, H., Miceli, R., Severt, L., ... & Trugman, J. M. (2021). Atogepant for the preventive treatment of migraine. *New England Journal of Medicine*, 385(8), 695-706.
14. Lipton, R. B., Dodick, D. W., Ailani, J., Lu, K., Finnegan, M., Szegedi, A., & Trugman, J. M. (2019). Effect of ubrogepant vs placebo on pain and the most bothersome associated symptom in the acute treatment of migraine: the ACHIEVE II randomized clinical trial. *Jama*, 322(19), 1887-1898.
15. Sacco, S., Bendtsen, L., Ashina, M., Reuter, U., Terwindt, G., Mitsikostas, D. D., & Martelletti, P. (2019). European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *The journal of headache and pain*, 20(1), 1-33.
16. Ray, J. C., Allen, P., Bacsi, A., Bosco, J. J., Chen, L., Eller, M., ... & Hutton, E. J. (2021). Inflammatory complications of CGRP monoclonal antibodies: a case series. *The journal of headache and pain*, 22(1), 1-8.
17. Rozen, T. D., & Bhatt, A. A. (2021). Reversible cerebral vasoconstriction syndrome developing after an erenumab injection for migraine prevention. *Cephalalgia*, 03331024211037277.
18. Saely, S., Croteau, D., Jawidzik, L., Brinker, A., & Kor-tepeter, C. (2021). Hypertension: a new safety risk for patients treated with erenumab. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 61(1), 202-208.
19. Lambru, G., Hill, B., Murphy, M., Tylova, I., & Andreou, A. P. (2020). A prospective real-world analysis of erenumab in refractory chronic migraine. *The Journal of Headache and Pain*, 21, 1-10.
20. Özge, A., Uludüz, D., Karadaş, Ö., & Bozkurt, M. M. (2021). Mekanizma Temelli Migren Tedavisinde Erenumab. *Turk J Neurol*, 27, 229-239.
21. Szperka, C., Vander Pluym, J., Orr, S. L., Oakley, C., Qubty, W., Patniyot, I., ... & Gelfand, A. A. (2018). Recommendations on the use of anti-CGRP monoclonal antibodies in children and adolescents. *Headache*, 58(10), 1658.
22. Mavridis, T., Deligianni, C. I., Karagiorgis, G., Daponte, A., Breza, M., & Mitsikostas, D. D. (2021). Monoclonal Antibodies Targeting CGRP: From Clinical Studies to Real-World Evidence—What Do We Know So Far?. *Pharmaceuticals*, 14(7), 700.
23. Robblee, J., Devick, K. L., Mendez, N., Potter, J., Slonaker, J., & Starling, A. J. (2020). Real-world patient experience with erenumab for the preventive treatment of migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 60(9), 2014-2025.
24. Caronna, E., Gallardo, V. J., Alpuente, A., Torres-Ferrus, M., & Pozo-Rosich, P. (2021). Anti-CGRP monoclonal antibodies in chronic migraine with medication overuse: real-life effectiveness and predictors of response at 6 months. *The journal of headache and pain*, 22(1), 1-7.